

ホルモン依存性乳がん治療薬を目指したSteroid Sul fatase阻害剤の開発

著者	中田 泰介
号	3370
発行年	2005
URL	http://hdl.handle.net/10097/22996

氏 名（本籍）	中 ^{なか} 田 ^た 泰 ^{たい} 介 ^{すけ}
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 第 3 3 7 0 号
学位授与年月日	平 成 17 年 9 月 14 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当
最 終 学 歴	平 成 7 年 3 月 金沢大学大学院自然科学研究科博士課程 修了
学 位 論 文 題 目	ホルモン依存性乳がん治療薬を目指した Steroid Sulfatase 阻害剤の開発

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教授 笹 野 公 伸	教授 大 内 憲 明
	教授 八重樫 伸 生	

論 文 内 容 要 旨

hormone 依存性乳癌の内分泌療法では末梢での hormone 量を低下させる事、および腫瘍局所における estrogen 供給機構の制御が重要なポイントであることは aromatase 阻害剤の臨床的な成功からほぼ明らかになってきた。しかしながら、aromatase 阻害剤の臨床での効果は必ずしも完全とは言えず、特に閉経後女性において aromatase 以外のルートで合成される estrogen、もしくは estrogen 様 hormone の存在が重要であることが示唆されている。

ヒト乳癌組織および血漿中における estrone sulfate (E_1S) の濃度は estrone (E_1) や estradiol (E_2) に比べ 10-20 倍程度高く、また生体内半減期も 20-30 倍長い。すなわち E_1S は非抱合型 estrogen の貯蔵庫として機能しており、必要に応じて E_1S から E_1 への変換を担う酵素 estrone sulfatase (steroid sulfatase, STS) によって切り出されてくる可能性が考えられる。また estrogen 同様に hormone 依存性乳癌の増殖に寄与すると言われている androgen である dehydroepiandrosterone (DHEA) や androstenediol (Adiol) はその生成課程に aromatase の作用点がないため、aromatase 阻害剤では生成を阻害できない。これらが aromatase 阻害剤耐性や不応性に関与している事が示唆される。一方 STS は E_1 、DHEA、Adiol 全ての合成経路に作用点を有し、また腫瘍局所での発現が特異的に高いとの近年の知見から、その特異的な阻害剤はこれら estrogen や estrogen 様 hormone の局所での生成を抑えることで hormone 依存性乳癌の増殖を阻害できる事が期待され、その薬剤開発が世界で広がりつつある。

私は STS 阻害剤の基礎的な共同研究を開始し、estrogen 依存的な増殖能を有するヒト乳癌細胞株 MCF-7 にヒト STS 遺伝子を導入した安定増殖株を用い、細胞増殖を指標とした初期スクリーニング系を確立し、探索の結果有力な STS 阻害剤 (comp.9) を見出した。この化合物は nmol/L オーダーの強い STS 阻害活性を有している事が分り、また添加 hormone が基質である E_1S の場合のみ強い増殖阻害効果を示した事から、抗 estrogen として機能したのではなく、STS 阻害作用による細胞増殖阻害効果である事が判明した。

またこの化合物はヒト STS 高発現株を移植したヌードマウス腫瘍系においても顕著な抗腫瘍効果を示し、更に内分泌療法剤開発において必須とされるラット化学発癌腫瘍系での評価においても E_1S 依存的な腫瘍増殖を抑制した。

一方内分泌療法剤開発で問題とされる副作用である estrogen 様作用については、前述の hormone 依存性の乳癌細胞株で増殖刺激が観察されない事から estrogen 様作用は有してないと考えられた。また類縁酵素のうち、先天的な遺伝病の原因遺伝子である酵素に対する阻害効果の検証では、ラット組織由来の Arylsulfatase type A, type B (ARSA, ARSB) に対し comp.9 による阻害効果が確認できなかった。

以上のことから comp.9 は estrogen 様作用を有しない強力な STS 阻害剤であり，しかもその酵素阻害活性も強いことから，臨床開発に向けた重要な化合物であると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

近年本邦でも乳癌の頻度，特に閉経期以降の患者での頻度が増加してきている。そして閉経期以降の乳癌患者の多くは腫瘍細胞中にエストロゲン受容体を有するエストロゲンあるいは性ステロイド依存性乳癌である。閉経期以降は卵巣の機能が低下し血液中のエストロゲン濃度がほとんどなくなってしまうが，エストロゲン依存性の乳癌は閉経期以降により多く発生してくる。この因果関係に関しては不明なところが多かったが，近年閉経期以降の乳癌においては乳癌組織そのものでエストロゲンを代謝/産生する事が明らかにされてきた。この機序は従来の古典的な内分泌学の概念である内分泌臓器で合成されたホルモンが標的臓器に血液循環で運ばれそこで作用する Endocrinology に対して，ホルモンが作用する部位で血液中の前駆体物質を生物学的活性の高いホルモンに転換するという機構，すなわち Intracrinology と呼ばれている。

ところで血液中のエストロゲンの多くは硫酸化を受けた非活性型の estrone-sulfate として存在しており，この estrone sulfate は生体内のエストロゲンの貯蔵部位として大きな意義を有している。そして閉経期以降の乳癌患者では乳癌組織局所で血液中に多く存在している estrone-sulfate を生物学的活性の高いホルモンに転換する steroid あるいは estrogen sulfatase はこの乳癌の Intracrine 機構においては極めて重要な働きをしている。更に性ステロイド依存性乳癌においては，エストロゲン作用を抑制もしくは阻害させる内分泌療法は副作用がほとんどなく更には compliance も良いことから術後補助療法他として広範に行われている。

本研究はこのような背景に基づき，この閉経期以降の乳癌の局所ホルモン環境で重要な役割を果たしている steroid sulfatase を特異的にかつ効果的に阻害する compound 9 を，実際の乳癌患者の内分泌療法への応用を前提に in vitro 並びに in vivo 双方で詳細な検討を行い極めて顕著な抗腫瘍効果を示す事をはじめて示した。更に本研究は過去の steroid sulfatase 阻害剤が有していたエストロゲン作用や，極めて重篤な副作用に結びつく事がある arylsulfatase A, B などの類似酵素に対しての阻害効果もこの compound 9 は有さない事を詳細な検討で示した。

以上より本研究は steroid/estrogen sulfatase という乳癌の局所ホルモン環境で極めて重要な酵素を阻害する事により乳癌に対して抗腫瘍効果を示しうるという事を初めて示した内容であり，今後の乳癌患者に対する内分泌療法を考える上に極めて重要な基礎的検討である。

よって本論文は博士（医学）の学位論文として合格とここに認める。